

УДК 616.21:616.9-053.3-008

Никулина А.А., Кривуша Е.А., Гирина И.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Доказанная эффективность и безопасность Нифуроксазида в терапии острой бактериальной диареи у детей

Резюме. Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из лидирующих мест в структуре инфекционной патологии у детей, что обусловлено несовершенством иммунной системы ребенка, недостаточной активностью ферментных систем желудочно-кишечного тракта, несоблюдением гигиенических мер профилактики. В настоящее время в качестве стартовой эмпирической терапии при ОКИ бактериального генеза специалисты рекомендуют Нифуроксазид. Действуя в просвете кишечника, он проявляет активность в отношении большинства представителей патогенной кишечной флоры. При этом не подавляет жизнедеятельность микробиоты кишечника и способствует нормализации баланса аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов в пищеварительном тракте (биоценозсберегающий эффект). Применение Нифуроксазида имеет обширную доказательную базу, демонстрирующую высокую эффективность и безопасность данного препарата в терапии ОКИ.

Ключевые слова: острая бактериальная диарея; лечение; Нифуроксазид

На сегодняшний день бактериальные диареи занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости детей, уступая только острым респираторным инфекциям. Уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых, при этом более половины регистрируемых случаев инфекционных диарей приходится на долю детей раннего возраста, что обусловлено несовершенством иммунной системы ребенка, недостаточной активностью ферментных систем желудочно-кишечного тракта, несоблюдением гигиенических мер профилактики [5]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется до 2 млрд диарейных заболеваний, в Европе — от 0,5 до 1,9 эпизода инфекционных диарей у каждого ребенка младше 3 лет [1, 2]. Такая же неутешительная статистика в Украине — ежегодно 50–60 тысяч детей обращаются за медицинской помощью по поводу ОКИ [3].

Инфекционные диареи у детей нередко сопровождаются лихорадкой, рвотой, выраженным абдоминальным болевым синдромом, частым, жидким стулом с примесью слизи, а иногда и крови, интоксикацией и обезвоживанием, что может привести к гиповолемическому шоку, ДВС-синдрому (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) и другим тяжелым осложнениям [3]. После перенесенной ОКИ, согласно данным современной литературы, часто выявляются нарушения микробиоценоза кишечника, реактивные изменения ткани поджелудочной железы, функциональное нарушение билиарного тракта, развитие лактазной недостаточности, длительные расстройства функциональной активности пищеварительной системы, дисбаланс иммунной системы. Также пополняются сведения о том, что перенесенные ОКИ являются одним из факторов формирования хронической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе синдрома раздраженного кишечника [4].

© «Здоров'я дитини» / «Здоровье ребенка» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Кривуша Елена Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии 1 и медицинской генетики; ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: e.krivusha@gmail.com

For correspondence: Olena Krivusha, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: e.krivusha@gmail.com

Все это обуславливает актуальность данной проблемы и диктует необходимость своевременной диагностики и дифференцированного подхода к лечению. В настоящее время общепринятая классификация ОКИ по этиологическому принципу и рекомендуемая терапевтическая тактика, направленная на лечение конкретной нозологической формы (которая устанавливается, как правило, ретроспективно), не отвечают потребностям практического врача-педиатра. Поэтому для построения рациональной, патогенетически обоснованной терапии ОКИ (до получения результатов лабораторных исследований) рекомендуется использовать классификацию ОКИ по типу диареи, которая предусматривает их разделение на группы — инвазивного, секреторного, осмотического, гиперэкссудативного и гиперкинетического типа [6]. Тип диареи и топика поражения ЖКТ определяются, главным образом, наличием одинаковых факторов патогенности для группы возбудителей (тропизм, способность к инвазии, продукции экзотоксинов и др.) и, соответственно, однотипного для всей группы инфекций пускового механизма и патогенеза диареи и инфекционного процесса.

Патогенетические типы острой диареи

Острая диарея — это изменение нормальной характеристики фекалий, проявляющееся увеличением содержания жидкости, объема и (или) частоты дефекаций более 3 раз в сутки, длительностью не более 2 недель [10]. В основе развития диареи лежат различные патогенетические механизмы: кишечная гиперсекреция, повышение осмотического давления в полости кишки, нарушение транзита кишечного содержимого и кишечная гиперэкссудация. Механизмы диареи тесно связаны между собой и при развитии какого-либо заболевания могут сочетаться или провоцировать присоединение другого механизма, тем не менее для каждого заболевания характерен преобладающий тип нарушения, что лежит в основе терапевтической тактики.

Секреторная диарея. Секреторные диареи чаще являются бактериальными. Возбудителями секреторных ОКИ являются холерный вибрион, энтеротоксигенные и энтеропатогенные эшерихии и др. Кроме бактерий, развитию секреторных диарей могут способствовать некоторые простейшие, например криптоспоридии, изоспоры. Данные микроорганизмы размножаются только на поверхности эпителия тонкого кишечника и не проникают внутрь энтероцитов (неинвазивные). Секреторными агентами в данном случае являются бактериальные экзотоксины.

При секреторном типе диареи в патологический процесс обычно вовлекается тонкий кишечник без развития воспалительного процесса, а кишечная инфекция сопровождается жидким, обильным водянистым стулом без патологических примесей. При этом со стулом теряется большое количество

воды и солей (калий, натрий, хлор, бикарбонаты), а количество натрия становится в 2–3 раза больше нормы (80–120 ммоль/л).

Как правило, заболевание дебютирует с появления частого жидкого стула без повышения температуры тела (может наблюдаться субфебрильная температура), интоксикация выражена умеренно. Однако быстро наступает обезвоживание организма, которое и определяет основную тяжесть и исход заболевания [8].

Главным направлением терапевтической тактики будут мероприятия, направленные на нейтрализацию экзотоксина в кишечнике (энтеросорбенты), и регидратация — возмещение дефицита воды и компенсация патологических потерь жидкости и электролитов глюкозо-солевыми растворами (регидрон, гастролит и др.). Для ускоренной санации организма от возбудителя при выраженной диарее обоснованным является также назначение антибактериальных препаратов, которые не всасываются или плохо всасываются из кишечника и обладают широким спектром действия (например, Нифуроксазид). Эффективными средствами являются энтеросорбенты и пробиотики [6].

Осмотическая диарея. Данный вид диареи вызывают, как правило, энтеропатогенные вирусы (ротавирусы, реовирусы и др.). Осмотический характер диарей обусловлен нарушением полостного (дефицит панкреатических ферментов, желчных кислот) или мембранного пищеварения (дисахаридная недостаточность) и накоплением в просвете кишечника осмотически активных непереваренных продуктов. Повреждается функционально активная поверхность апикальных ворсинок тонкой кишки. Ворсинки слущиваются, что приводит к уменьшению абсорбционной поверхности слизистой, содержания дисахаридаз, Na^+ , K^+ -АТФазы, глюкозостимулированного транспорта, сохранению в просвете кишечника осмотически активных дисахаридов, задержке жидкости в просвете тонкой кишки и нарушению всасывания воды и солей

Вирусные осмотические диареи почти всегда начинаются остро, с повышения температуры тела до 38–39 °С и повторной рвоты. Чаще протекают в виде гастроэнтеритов. Одновременно или несколько часов спустя появляется жидкий, обильный водянистый стул желтого или желто-зеленого цвета, непереваренный, нередко пенистый. При таком стуле теряется большое количество воды, потери Na^+ не превышают нормы. Через 3–5 дней начинают вырабатываться секреторные Ig класса А, что способствует регенерации кишечника и восстановлению его функции. Количество Na^+ в стуле в пределах нормы (норма — 10–50 ммоль/л) [7].

Основным направлением терапии будет уменьшение поступления в кишечник лактозы (диета), заместительная ферментотерапия, купирование явлений метеоризма и оральная регидратация. Из средств этиотропной терапии высокоэффективны иммунные препараты, содержащие высокие титры

антител против ротавируса (КИП, кипферон), а также энтеросорбенты и пробиотики [6].

Инвазивная диарея. Этот вид диарей вызывают шигеллы, сальмонеллы, энтеропатогенные и энтерогеморрагические эшерихии. В эпителии кишечника возбудитель размножается, вызывая в нем воспалительные (отек и гиперемия) и деструктивные изменения, приводящие к слущиванию микроворсинок энтероцитов, некрозам и изъязвлениям. Это приводит к нарушению пищеварения и всасывания; усилению секреции электролитов и воды в просвет кишечника. За счет простагландинов тормозится процесс реабсорбции воды и электролитов.

При инвазивных ОКИ патологический процесс протекает, как правило, с вовлечением толстой кишки. Стул менее обильный, менее водянистый, иногда скудный, иногда с примесью слизи, гноя, зелени и прожилок крови. При таком стуле теряется одинаковое количество воды и электролитов. Количество натрия в стуле 45–60 ммоль/л. Также типичны выраженная интоксикация, лихорадка, боли преимущественно по ходу толстой кишки и тенезмы [9].

Главными направлениями лечения при ОКИ инвазивного типа должны быть борьба с возбудителем, мероприятия, направленные на предупреждение развития тяжелого эндотоксикоза, т.е. сорбцию и элиминацию из кишечника токсических соединений и токсинов бактерий [6].

Гиперэкссудативная диарея. В основе ее возникновения лежит выпотевание плазмы, крови, слизи и сывороточных белков в просвет кишки. Этот вид диареи наиболее характерен для неинфекционных заболеваний, в частности наблюдается при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, лимфоме и карциноме кишечника. Осмотическое давление фекальных масс выше осмотического давления плазмы крови. Стул у больных жидкий, с примесью слизи, крови и гноя [11].

Гиперкинетическая (моторная) диарея. Обусловлена повышением перистальтической активности кишечника вследствие растяжения кишки и раздражения осмо- и барорецепторов большим объемом содержимого и синтезом гормонально-активных веществ, усиливающих моторику кишечника (мобилин, серотонин и т.д.). Моторный тип диарей присутствует практически во всех случаях вторичной мальабсорбции. В чистом виде гиперкинетический механизм является причиной диареи при неинфекционных заболеваниях — синдроме раздраженного кишечника, эндокринных дискинезиях, приеме слабительных препаратов. Проявляется усилением кишечной перистальтики. Осмолярность кала при этой форме диареи соответствует осмолярности плазмы [12, 13].

При гиперэкссудативной и гиперкинетической диарее лечение должно быть не только симптоматическим, но и направленным на причину развития данной патологии (язвенный колит, болезнь Крона и др.).

Этиотропная терапия острой инвазивной (бактериальной) диареи: системные антибиотики или кишечные антисептики?

В настоящее время антимикробные препараты для лечения кишечных инфекций принято разделять на две группы. Первая — антибиотики, хорошо всасывающиеся в тонкой кишке, оказывающие системное действие, но одновременно обеспечивающие низкие терапевтические концентрации в стенке кишечника (фторхинолоны, хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды, нитроимидазолы и др.). Вторая группа — препараты, которые после перорального приема не абсорбируются (т.е. имеют низкую биодоступность) и обеспечивают антимикробный эффект только в кишечнике, не оказывая системного действия (так называемые кишечные антисептики — нитрофураны, нефторированные хинолоны и хинолины, некоторые сульфаниламиды и др.) [30].

Доказано, что использование системных антибиотиков при бактериальной диарее далеко не всегда эффективно и безопасно. При энтерогеморрагическом эшерихиозе, вызванном как *E.coli* O157: H7, так и *E.coli* O104: H4, их применение приводит к массивному высвобождению шигаподобного токсина, увеличивая риск развития гемолитико-уремического синдрома (ГУС). При этом включение в терапию фторхинолонов и триметоприма/сульфаметоксазола сопровождается наиболее высоким риском развития ГУС [15].

Кроме того, назначение системных антимикробных препаратов при бактериальных диареях в значительном проценте случаев не только не приводит к санации макроорганизма от возбудителя, но и, наоборот, способствует продолжительной персистенции бактериального агента в ЖКТ вследствие не только подавляющего влияния на нормальную микрофлору кишечника, но и прямого иммуносупрессивного действия [16, 17]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, затяжное реконвалесцентное бактериовыделение сальмонелл формируется у значительного числа пациентов, получавших системные антибиотики в острую фазу инфекции [18, 19], причем выраженная супрессия гуморального иммунного ответа и показателей фагоцитоза особенно отмечена при назначении комбинированной антибактериальной терапии [20].

Самым серьезным недостатком широкого использования системных антибактериальных препаратов при лечении инфекционных диарей является быстрое развитие у представителей семейства *Enterobacteriaceae* резистентности к антимикробным препаратам [21]. Так, рядом авторов зафиксирован неуклонный рост числа штаммов *Salmonella enteritidis*, кампилобактерий, устойчивых к налидиксовой кислоте, макролидам и фторхинолонам [21, 22].

Также применение системных противомикробных препаратов нередко обуславливает развитие аллергических реакций, идиопатической антибио-

тикоассоциированной диареи, тяжелых антибиотико-ассоциированных колитов, обусловленных токсино-образующими штаммами *Clostridium difficile* [14, 23].

Именно поэтому особый интерес для детских инфектологов и педиатров в качестве стартовой эмпирической терапии бактериальных диарей представляют кишечные антисептики, которые после перорального приема не абсорбируются, обеспечивают антимикробный эффект только в кишечнике, не оказывая системного действия на весь организм [24]. Важное место среди данной группы препаратов занимают нитрофураны. Будучи акцепторами водорода, они конкурируют с флавиновыми ферментами, блокируя структурный ген ДНК, нарушают синтез нуклеиновых кислот, угнетают метаболизм пирувата, активность дегидрогеназ, альдолаз и транскетолаз, что нарушает энергетический обмен микробной клетки, ее рост и размножение. Кроме того, нитрофураны обладают иммуногенным эффектом за счет активирования фагоцитарной активности лейкоцитов, повышения адсорбционно-поглощательной способности макрофагальной системы печени и селезенки, увеличения комплементсвязывающей способности сыворотки крови и содержания антигенов в крови. Нитрофураны не всасываются в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и, следовательно, не оказывают системного действия, стимулируют репаративные процессы слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника, обладают минимальными побочными эффектами и не оказывают дополнительного негативного воздействия на нарушенную микрофлору кишечника [25–29].

Нифуроксазид — стартовый кишечный антисептик при ОКИ

Согласно протоколу Министерства здравоохранения Украины (2007), стартовым антибактериальным препаратом при острых кишечных инфекциях у детей является энтеросептик нитрофуранового ряда Нифуроксазид [29].

Нифуроксазид — противомикробное лекарственное средство, которое относится к группе 5-нитрофуранов. Действуя в просвете кишечника, Нифуроксазид проявляет активность в отношении большинства представителей патогенной кишечной флоры (в том числе штаммов, устойчивых к другим противомикробным средствам). Нифуроксазид активен в отношении грамположительных (семейство *Staphylococcus*) и грамотрицательных микроорганизмов (семейство *Enterobacteriaceae* — *Escherichia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Yersinia* spp.). В среднетерапевтических дозах Нифуроксазид проявляет бактериостатическую активность, в высоких — действует бактерицидно.

Механизм действия препарата заключается в угнетении активности дегидрогеназ и нарушении синтеза белка в бактериях. Эффект проявляется уже в первые часы лечения.

Нифуроксазид не подавляет жизнедеятельность микробиоты кишечника и способствует норма-

лизации баланса аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов в пищеварительном тракте (биocenozsoberegayushiy эффект) [37]. При острой бактериальной диарее терапия Нифуроксазидом способствует восстановлению эубиотического состояния микрофлоры кишечника, при инфицировании энтеротропными вирусами — препятствует развитию бактериальной суперинфекции [37].

Нифуроксазид практически не вызывает развития резистентных штаммов патогенных микроорганизмов и перекрестной резистентности бактерий к другим противомикробным средствам. Это позволяет при необходимости назначать его в комплексной терапии с системными препаратами при генерализованных инфекциях. Эффективность препарата не зависит от pH кишечника. После приема внутрь он не всасывается в желудочно-кишечном тракте и создает высокую концентрацию действующего вещества в кишечнике. Благодаря таким фармакокинетическим особенностям препарат оказывает исключительно энтеральное антисептическое действие, не имея системной антибактериальной активности [31].

Нифуроксазид не оказывает общетоксических эффектов. Выводится из организма с калом. Не влияет на клинические и биохимические показатели крови, не вызывает сонливости и не оказывает воздействия на внимание пациента, что важно при вождении автомобиля и работе с механизмами. Во время терапии не требуется соблюдения специальной диеты. Нифуроксазид применяют внутрь независимо от приема пищи через равные промежутки времени: детям от 2 лет — по 5 мл суспензии 3 раза в сутки; взрослым — по 5 мл 4 раза в день. Курс лечения — 5–7 дней; продолжительность терапии не должна превышать 7 дней; нельзя превышать рекомендованную дозу [31].

Эффективность и безопасность применения Нифуроксазида при лечении острых бактериальных инфекций у детей

В настоящее время в многочисленных исследованиях продемонстрированы эффективность и безопасность применения Нифуроксазида при острых бактериальных инфекциях у детей.

В работе S. Bulbulovic-Telalbasic (1991) эффективность Нифуроксазида оценивалась в сравнении с ко-тримоксазолом и бактисубтилом. Разные препараты давали трем группам детей с бациллярной дизентерией. Авторы отметили, что быстрее всего нормализации стула удалось достичь у больных, принимавших Нифуроксазид. Сроки терапии у них оказались в среднем в 1,5–2 раза короче, чем у тех, кто получал иные антибактериальные средства. Во время исследований побочные эффекты, связанные с приемом Нифуроксазида, наблюдались менее чем у 3 % пациентов. При этом они носили легкий характер и не требовали отмены препарата [32].

В исследовании Д.В. Усенко (2005) проводилась сравнительная оценка клинической эффективности

Нифуроксазида и налидиксовой кислоты в комплексной терапии ОКИ инвазивного генеза у 40 детей в возрасте от 5 месяцев до 5 лет. Результаты исследования продемонстрировали более быстрое устранение диарейного синдрома, лихорадки и восстановление аппетита у детей, получающих Нифуроксазид. Также отмечена лучшая его переносимость, отсутствие токсических и других нежелательных эффектов. Это позволило авторам рекомендовать Нифуроксазид в качестве стартовой эмпирической терапии у детей с бактериальными диареями [33].

В крупном исследовании, проведенном К.А. Мулладжановой (2014), с участием 170 детей с бактериальными ОКИ оценивалась эффективность и переносимость Нифуроксазида, включенного в базисную схему терапии. Все пациенты были разделены на две группы: 1-я (n = 79) — дети, получавшие базисную терапию, и 2-я группа (n = 91) — дети, получавшие Нифуроксазид в соответствующих дозах в комплексе с базисной терапией на протяжении 3–5 суток.

В результате применения Нифуроксазида средняя продолжительность диарейного синдрома у детей сократилась почти в 2 раза по сравнению с группой контроля. Также более эффективно купировались такие симптомы, как лихорадка, рвота, снижение аппетита и эксикоз. Кроме того, сроки пребывания в стационаре сократились в среднем в 2 раза в группе пациентов, получавших Нифуроксазид, по сравнению с контрольной группой [34].

Эффективность и безопасность Нифуроксазида в сравнении с системными антибиотиками при лечении сальмонеллеза у детей была показана в исследовании П.К. Солдаткина и соавт. (2014). В нем приняли участие 114 детей в возрасте от 5 месяцев до 14 лет, находящихся на стационарном лечении в детском отделении по поводу ОКИ, с подтвержденным диагнозом сальмонеллеза. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n = 54) получала базисное лечение и Нифуроксазид, 2-я группа (n = 62) — базисное лечение и системный антибиотик.

Результаты исследования достоверно продемонстрировали лучшую эффективность Нифуроксазида по сравнению с системными антибиотиками по времени купирования основных клинических симптомов сальмонеллеза у детей и особенно наглядно — при купировании диареи, интоксикационного и лихорадочного синдрома. После проведенного курса антибактериальной терапии санация организма не наступила у одного ребенка из группы Нифуроксазида (1,92 %) против 6 из группы антибиотиков (9,67 %). Во всех случаях отмечена хорошая переносимость Нифуроксазида и отсутствие побочных эффектов, что позволило авторам рекомендовать данный препарат для более широкого использования в практике лечения детей с острыми кишечными инфекциями, вызванными патогенными микроорганизмами, в том числе возбудителями сальмонеллеза [35].

Исследование эффективности и безопасности Нифуроксазида было проведено и в Украине. Так,

в исследовании, которое проводилось по программе Государственного фармакологического центра МЗ в 2004 г. в рамках изучения безопасности нитрофуранов, принимали участие 400 пациентов в возрасте от 2 мес. до 14 лет с ОКИ легкой и средней степени тяжести. В их лечении использовался антибактериальный препарат Нифуроксазид. В результате у 93 % пациентов отмечена высокая эффективность такого лечения и у 7 % — умеренная. Не выявлено ни одного случая низкой эффективности или отсутствия таковой. При этом лишь у 3 % пациентов наблюдались незначительные побочные реакции, которые не вызвали серьезных проблем и не требовали отмены препарата (тошнота и незначительные высыпания на коже, которые исчезали после назначения антигистаминных препаратов) [36].

Выводы

Таким образом, острые бактериальные диареи у детей — актуальная проблема современной педиатрии и детской инфектологии, что связано с широкой распространенностью, высоким риском развития осложнений и формирования хронической патологии ЖКТ.

Тактика лечения острых диарей диктуется патогенетическим типом данного заболевания: секреторным, осмотическим, инвазивным, гиперэкссудативным и гиперкинетическим. При инвазивном типе острой диареи в качестве стартовой эмпирической антибактериальной терапии специалисты рекомендуют назначение Нифуроксазида. Препарат подавляет размножение большинства представителей патогенной кишечной микрофлоры, проявляя активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonellae*, *Shigellae*. При этом Нифуроксазид после перорального приема практически не всасывается в пищеварительном тракте, создавая высокую концентрацию в кишечнике и не проявляя системных побочных эффектов. Нифуроксазид не нарушает нормальную кишечную микрофлору, его применение не сопровождается возникновением устойчивых микробных форм, а также перекрестной устойчивости бактерий к другим антибактериальным препаратам.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины появился отечественный Нифуроксазид (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ»), выпускаемый в форме оральной суспензии, в 5 мл которой содержится 220 мг активного вещества. Нифуроксазид производится в соответствии с требованиями международных стандартов GMP, гарантирующих его высокое качество и безопасность, что в сочетании с приемлемой ценой обеспечивает доступность терапии широкому кругу пациентов с острыми бактериальными диареями.

В Украине проведено клиническое исследование эффективности и переносимости препаратов нифуроксазида (производства ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина, и «Gedeon Richter», Венгрия)

в форме оральной суспензии 220 мг/5 мл в рекомендованной возрастной дозе при острых кишечных инфекциях у 120 детей раннего возраста. Как показали результаты, терапия была одинаково эффективна: у подавляющего большинства пациентов — 59 (98,3 %) в обеих группах — на 6-е сутки лечения отмечена полная инволюция основных симптомов заболевания (нормализация частоты испражнений и характера стула, отсутствие патологических примесей в кале). На фоне лечения отмечены статистически значимые изменения показателей гемограммы, свидетельствующие об эрадикации бактериального воспалительного процесса в организме. При этом негативного клинически значимого действия препаратов на показатели анализов крови и мочи в ходе исследования не выявлено. Общая переносимость препаратов оценена как хорошая у 100 и 98,3 % пациентов соответственно. Таким образом, результаты проведенного исследования позволили сделать вывод о терапевтической эквивалентности и хорошей переносимости препарата нифуроксазида отечественного производства (БХФЗ) и референтного препарата у детей с острыми кишечными инфекциями [29].

Список литературы

1. Бабаян М.Л. Подходы к терапии острых кишечных инфекций у детей // *Практика педиатра*. — 2017. — С. 12-18.
2. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2008. — Vol. 46, Suppl. 2. — 81-122.
3. Крамарев С.А. Лечение острых кишечных инфекций у детей // *Здоровье ребенка*. — 2013. — 3 (46) (<http://www.mjf-ua.com/archive/article/36200>).
4. КиберЛенинка: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-sostoyanie-zheludочно-kishechno-trakta-i-osobennosti-ishodov-pri-ostryh-kishechnyh-infektsiyah>.
5. Усачова О.В., Пахольчук Т.М., Сіліна Є.А. та ін. Гострі кишкові інфекції у дітей (сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування). — Запоріжжя: ЗДМУ, 2014. — 113 с.
6. Новокшионов А.А. Острые кишечные инфекции у детей: классификация по типу диареи и основные направления комплексной терапии // *Практика педиатра. Инфекционные болезни*. — Сентябрь 2005.
7. Jiang B., Snipes-Magaldi L., Dennehy P. et al. Cytokines as mediators for or effectors against rotavirus disease in children // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2003. — 10. — 995-1001.
8. Oprins J.C., Meijer H.P., Groot J.A. TNF-alpha potentiates the ion secretion induced by muscarinic receptor activation in HT29cl.19A cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2000. — 278, 3. — 463-472.
9. Царегородцев А.Д., Анохин В.А., Халиуллина С.В. Острые инфекционные диареи у детей. Современные особенности эпидемиологии и клинической картины заболеваний // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — № 4.
10. Секачева М.И. Современные подходы к лечению острой диареи // *Лечащий врач*. — 2001. — 5-6.
11. Ющук Н.Д., Бродов Л.Е. Инфекционные диареи // *РМЖ*. — 2001. — № 16.
12. Белоусова Е.А., Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению // *Фарматека*. — 2003. — 10. — 65-71.
13. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О. Современные аспекты диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2007. — 2. — 4-1.
14. American Academy of Pediatrics / Ed. by Pickering L.K. // *Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. — 26th ed. — Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
15. Bielaszewska M., Idelevich E.A., Zhang W., Bauwens A., Schaumburg F. et al. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104: H4 strain // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56 (6). — P. 3277-3282.
16. Тец В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Сепсис. — СПб.: Эскулап, 2003. — 153 с.
17. Захаренко С.М. Терапия кишечных инфекций в России: рациональная или эмпирическая? // *Журнал инфектологии*. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 81-96.
18. Милютин Л.Н., Гурьева О.В., Голубев А.О., Рожнова С.Ш., Улуканова Л.У. Актуальные проблемы и тенденции эволюции современных сальмонеллез у детей // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2011. — № 1. — С. 43-48.
19. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Усенко Д.В., Бондарева А.В., Тхакушинова Н.Х., Улуканова Л.У. Эффективность этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // *Инфекционные болезни*. — 2011. — Т. 9, № 4. — С. 79-83.
20. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Хусейн Дж., Кветная А.С. и др. Особенности течения дизентерии Флекснера и рациональная этиотропная терапия у детей на современном этапе // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. — 2002. — № 6. — С. 46-52.
21. Избранные вопросы терапии инфекционных больных / Под ред. Лобзина Ю.В. — СПб.: Фолиант, 2005. — 987 с.
22. Тазалова Е.В. Чувствительность кампилобактерий к антибиотикам и некоторые механизмы формирования антибиотикорезистентности // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2012. — № 3. — С. 120-123.
23. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей. — М., 2006. — 109 с.
24. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. — М.: Ремедиум, 2001. — 473 с.
25. DuPont H.L. Community-acquired diarrheal disease in western countries: applications of nonabsorbable oral antibiotic therapy // *Adv. Stud. Med.* — 2003. — 3 (suppl A). — S945-S950.
26. DuPont H.L. Travellers' diarrhoea: Contemporary approaches to therapy and prevention // *Drugs*. — 2006. — 66. — 303-314.
27. Taylor D., Bourgeois A.L., Ericsson Ch.D. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2006. — Vol. 74. — P. 1060-1066.
28. Scarpignato C., Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential // *Chemotherapy*. — 2005. — Vol. 51 (suppl. 1). — P. 36-66.
29. Нифуроксазид: эффективность в терапии при острых кишечных инфекциях у детей // *Український медичний часопис*. — 2018. — 3 (1) (125). — IX/X.
30. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. — М.: Ремедиум, 2001. — 473 с.
31. Инструкция по применению препарата Нифуроксазид.
32. <http://farmamir.ru/2015/08/enterofuril-instrukciya-primenenie-otzyvy-analogi/>.
33. Усенко Д.В. Эффективность нифуроксазида в терапии острых кишечных инфекций у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 104-106.
34. Мулладжанова К.А. Применение нифуроксазида в комплексном лечении диареи у детей до 1 года // *Актуальная инфектология*. — 2014. — 3 (4).
35. Солдаткин П.К., Марунчик Н.А., Грибанова О.В., Пшеничников С.В. Нифуроксазид в лечении сальмонеллеза у детей // *Практическая медицина. Педиатрия*. — 2014. — 09 (14).
36. Демьяненко Д. Применение нифуроксазида для лечения острых кишечных инфекций бактериальной этиологии // *Здоровье Украины*. — 27.03.2015.
37. Абатуров А.Е. Применение нифуроксазида в педиатрической практике // *Здоровье ребенка*. — 2008. — № 3. — С. 67-69.

Получено 29.08.2018 ■

Нікуліна А.А., Кривуша Е.Л., Гіріна І.А.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Доведена ефективність і безпечність Ніфуроксазиду в терапії гострої бактеріальної діареї у дітей

Резюме. Гострі кишкові інфекції (ГКІ) займають одне з перших місць у структурі інфекційної патології у дітей, що обумовлено недосконалістю імунної системи дитини, недостатньою активністю ферментних систем шлунково-кишкового тракту, недотриманням гігієнічних заходів профілактики. На даний час як стартову емпіричну терапію при ГКІ бактеріального генезу фахівці рекомендують Ніфуроксазид. Діючи в просвіті кишечника, він проявляє активність відносно більшості представників патогенної

кишкової флори. При цьому не пригнічує життєдіяльність мікробіоти кишечника і сприяє нормалізації балансу аеробно-анаеробних популяцій мікроорганізмів у травному тракті (біоценоззберігаючий ефект). Застосування Ніфуроксазиду має велику доказову базу, яка демонструє високу ефективність і безпеку даного препарату в терапії ГКІ.

Ключові слова: гостра бактеріальна діарея; лікування; Ніфуроксазид

A.A. Nikulina, Ye.L. Krivusha, I.A. Glrina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

The proven efficacy and safety of Nifuroxazide in the treatment of acute bacterial diarrhea in children

Abstract. Acute intestinal infections (OCI) occupy one of the leading places in the structure of infectious pathology in children, which is due to imperfections in the immune system of the child, inadequate activity of the enzyme systems of the gastrointestinal tract, and non-compliance with hygiene prevention measures. Experts now recommend Nifuroxazide as the initial empirical therapy for OCI of bacterial origin. Acting in the lumen of the intestine, it manifests activity against the majority of

representatives of the pathogenic intestinal flora. At the same time, it does not suppress the vital activity of the intestinal microbiota and contributes to the normalization of the balance of aerobic-anaerobic microorganism populations in the digestive tract (biocenosis-saving effect). The use of Nifuroxazide has an extensive evidence base demonstrating the high efficacy and safety of this drug in the therapy for OCI.

Keywords: acute bacterial diarrhea; treatment; Nifuroxazide